

摘出腸管の収縮に対する Phenolphthalein の抑制作用

大 鹿 英 世 水 口 隆 夫

札幌医科大学薬理学講座 (主任 田中 護 教授)

Inhibitory Action of Phenolphthalein on the Contraction of Isolated Intestine

Hideyo OHSHIKA and Takao MIZUGUCHI

Department of Pharmacology, Sapporo Medical College

(Chief : Prof. M. Tanaka)

Previously we reported that an oral administration of phenolphthalein (PP) to mice and rats caused the retardation of gastrointestinal transit (Sapporo Med. J. 47, 302-308, 1978). The present investigation was undertaken to see if PP could inhibit the activity of the intrinsic nerve plexus in rodent intestines.

Isolated rat ileum and rectum, and guinea-pig ileum were used. Tissues were immersed in an organ-bath containing 20 ml of Tyrode solution (37°C) and were bubbled with a mixture of 95% O₂ and 5% CO₂. Isotonic and isometric contractions of intestinal smooth muscle were recorded in various intestinal preparations.

In the isolated rat ileum and rectum, a high concentration of PP (200 µg/ml) inhibited the development of intestinal contractions induced by acetylcholine (ACh) and histamine, while a lower concentration (4 µg/ml) of the drug was able to inhibit nicotine-induced contractions.

Contractile responses to ACh and nicotine in longitudinal muscle strips of rat rectum were markedly inhibited by PP as compared with the responses in circular muscle strips. The PP concentration used for inhibition of the muscle response to ACh was about 50 times higher than that to nicotine.

In cold-stored guinea-pig ileum (at 4°C for 72 hours), contractile responses to nicotine completely disappeared. ACh-induced contractions decreased in the presence of PP (7.8 µg/ml) in both fresh and cold-stored preparations. However, serotonin-induced contractions were markedly inhibited by PP (7.8 µg/ml) in the fresh preparation as compared with those in the cold-stored preparation.

PP caused a dose-dependent inhibition of guinea-pig ileum contractions which were induced by electrical transmural stimulation using Paton's coaxial electrodes.

Our results suggest that the inhibitory action of PP on gastrointestinal motility in rodents, may mainly be caused by the suppression of activity of the intrinsic nerve plexus and that this indirect action of the drug may be enhanced by its direct inhibitory action on the intestinal smooth muscle.

(Received June 25, 1983 and accepted July 18, 1983)

Key words: Phenolphthalein, Intestinal nerve plexus, Contraction of isolated intestine.

1 結 言

Phenolphthalein は, bisacodyl や oxyphenisatin 等いわゆる大腸刺激性下剤の prototype の薬物として,

かなり以前からその瀉下作用が知られてきた化合物である¹⁾. しかし, その瀉下作用の機序に関して従来記載されてきたように, phenolphthalein もしくはその代謝物が直接大腸の運動を促進する²⁾かどうかについては,

近年いくつかの疑問点が指摘されてきている。

経口投与された phenolphthalein が消化管内容の移動を促進することは、レントゲン透視下で得られた所見から認められている³⁾。しかし、この種の実験では、造影剤と多量の食餌とにより消化管内容の量を著しく増加させているため、腸管内圧の増大に付随して起こる現象を、下剤そのものによる作用と混同して受け取る恐れがある。事実、消化管内容の量をほとんど増加させないような、¹⁹⁸Au-colloid を消化管内容物の移動の標識として phenolphthalein の効果を見たところ、齧歯類では¹⁹⁸Au 移動が phenolphthalein の投与によってむしろ遅延することが明らかとなった⁴⁾。さらに、この薬物が腸管の自動運動を抑制し、腸管の緊張低下を引き起こす作用を有することも認められた⁴⁾。Phenolphthalein は、腸管内腔からの水分や電解質等の吸収を低下させる⁵⁾ ことも知られているので、このことと腸管の緊張を低下させることとが、瀉下作用の発現に関係深いものと考えられる。

以上の点から、従来いわれてきた phenolphthalein の腸管運動に対する刺激作用に関して再検討を行う必要があると考えられた。本研究は、摘出腸管における phenolphthalein の作用が、腸壁内在神経叢の機能の抑制と密接なかかわりを有していることを明らかにする目的で行われた。

2 実験材料および実験方法

2.1 実験材料

雄性 Wistar 系ラット (180-220 g) および雄性モルモット (250-300 g) を、実験に使用する 20 時間前より絶食させた。実験にあたり動物を叩頭して直ちに放血致死させたのち、腸管を摘出した。摘出した腸管を、95% O₂ と 5% CO₂ よりなる混合ガスで充分に通気した Tyrode 液に移し、以下の実験方法に述べる各摘出腸管標本として使用した。Tyrode 液の組成は以下の通りである。組成 (g/l) : NaCl 8.0, KCl 0.2, MgCl₂ 0.1, CaCl₂ 0.2, NaH₂PO₄ 0.05, NaHCO₃ 1.0, glucose 1.0. pH を 7.4 に調整して使用した。

実験には以下の薬品を使用した。Phenolphthalein (特級, キンダ化学), nicotine bitartrate (特級, 半井化学), histamine HCl (特級, キンダ化学), acetylcholine HCl (第一製薬), serotonin creatinine sulfate (Sigma)。

2.2 実験方法

ラット回腸もしくは直腸を約 2~3 cm とり、その一端を容量 25ml マグナス槽内に糸で固定し、他端をヘー

ベルに糸を介してつなぎ、腸管の運動を煤紙上に記録した。Phenolphthalein をマグナス槽に添加して 1~3 分後に acetylcholine, histamine もしくは nicotine をそれぞれ加えて、その時の腸管の収縮を記録した。薬物投与後、収縮がほぼ最大に達した時、槽内の Tyrode 液を新しいものと交換した。Tyrode 液で反復洗浄された腸管の緊張がほぼ元のレベルに戻った時、次の薬物を添加した。

さらに、腸壁内在神経叢に対する phenolphthalein の作用を解析するため、以下に述べる方法に従って実験を行った。

(i) Harry⁶⁾, Brownlee and Harry⁷⁾ の方法に従ってラット直腸およびモルモット回腸から作製したそれぞれの縦走筋・輪状筋標本について、収縮薬の用量反応曲線を求め、これにおよぼす phenolphthalein 添加の影響を検討した。

(ii) 摘出したモルモット回腸標本を 4℃ の Tyrode 液中に 72 時間保存したのち (以後、冷蔵標本と称す), phenolphthalein の作用を新鮮標本と比較検討した。冷蔵期間中は、12 時間毎に Tyrode 液を交換したが、特に通気は行わなかった。実験を開始する前に、腸管を低温 Tyrode 液中から 37℃ Tyrode 液中に移し、通気しながら 60 分間放置したのち各種薬物の作用を検討した。この操作により腸管の acetylcholine に対する反応性は、ほぼ新鮮標本のそれまで回復した。

(iii) モルモットの摘出回腸に対する経壁電気刺激 (electrical transmural stimulation) を、Paton の方法⁸⁾ に従って coaxial electrodes を用いて行った。刺激は 30 V, 10 msec, 6 Hz で行い、phenolphthalein 投与前ならびに投与後 3 分での腸管の収縮反応を比較した。

以上(i)~(iii)の実験における腸管平滑筋の収縮は、transducer(SB-1 T: 日本光電)を介して記録した。これらすべての実験において、マグナス槽内の Tyrode 液 (pH 7.4) 量を 20 ml とし、37℃ に保持して混合ガス (95% O₂ + 5% CO₂) を通気した。Phenolphthalein は ethanol に溶解させたものを stock solution とし、Tyrode 液に添加したとき ethanol の最終濃度が 0.5% を越えることのないように使用した。この濃度の ethanol では、腸管標本自身の緊張および自動運動、ならびに薬物反応性に全く影響を与えなかった。Phenolphthalein-ethanol 溶液は、Tyrode 液に添加後白濁してくるため、用量反応曲線の作成にあたっては、一例毎に標本をとり換え、各点について 3 例の平均値を求めた。なお phenolphthalein 以外の薬物は、使用直前

に脱イオン水に溶解させ、添加量を 0.1 ml となるようにそれぞれ濃度を調整した。

3 実験結果

3.1 ラットの摘出回腸および直腸に対する phenolphthalein の作用

摘出したラット回腸および直腸の薬物による収縮反応と、それに対する phenolphthalein の影響を検討した。Fig. 1 (A, B) に示すように、回腸標本においてはほぼ最大収縮をおこす濃度 ($14 \mu\text{g/ml}$) の histamine の作用を、phenolphthalein は濃度依存性に抑制した。また nicotine ($14 \mu\text{g/ml}$) による収縮は、低濃度の phenolphthalein により強く抑制された。しかし phenolphthalein 自体は、腸管に作用させた直後に弱い自動運動の亢進を引き起こすことがまれに (9 例中 2 例) 認め

られたが、その持続はほぼ 1 分以内であり、多くの例では変化を伴わないか、もしくは自動運動の減少と筋緊張の低下を起こした。

Phenolphthalein が大腸刺激性下剤とされているところから、この薬物の直腸に対する作用を検討した。直腸標本では、histamine に対する反応性が低く、かつ再現性に難点が認められたので、acetylcholine による収縮について検討した。Fig. 2 に示すように、phenolphthalein は、acetylcholine (6 ng/ml) による収縮を濃度依存性に抑制した。また、nicotine の作用に対して、低濃度 ($4 \mu\text{g/ml}$) で抑制効果を発揮した。Tyrode 液による反復洗浄後も、この抑制は完全には消失しなかった。

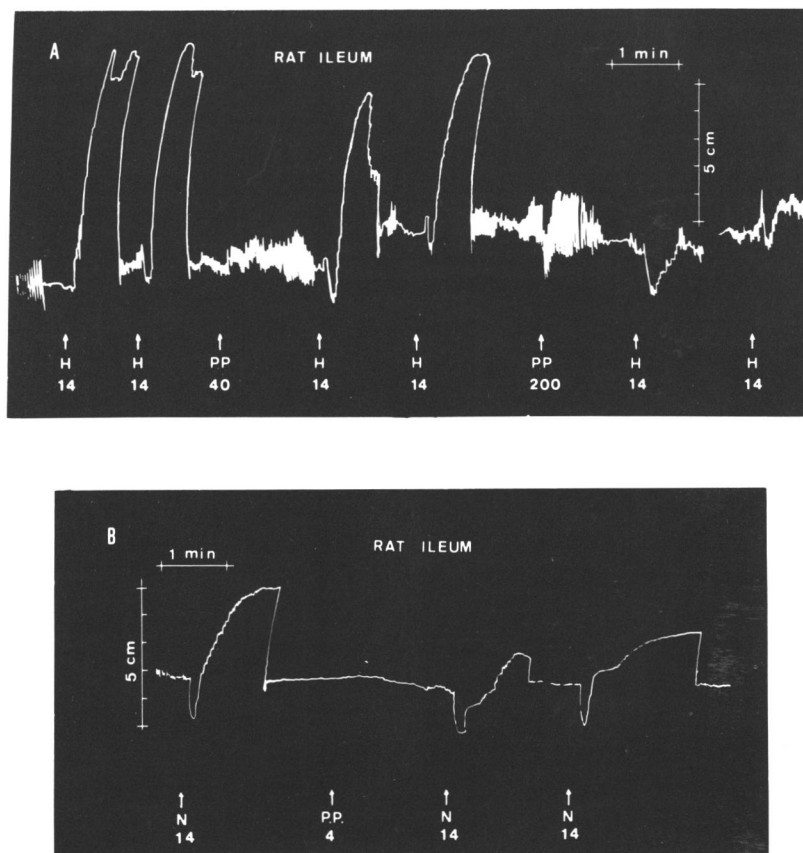


Fig. 1 Effects of phenolphthalein on responses of rat ileum to histamine (panel A) and nicotine (panel B). When histamine- or nicotine-induced contractions of isolated ileum reached a maximum, tissues were washed with fresh Tyrode solution. Numbers refer to drug concentrations expressed as $\mu\text{g/ml}$ (organ-bath concentrations). PP : phenolphthalein, H : histamine, N : nicotine.

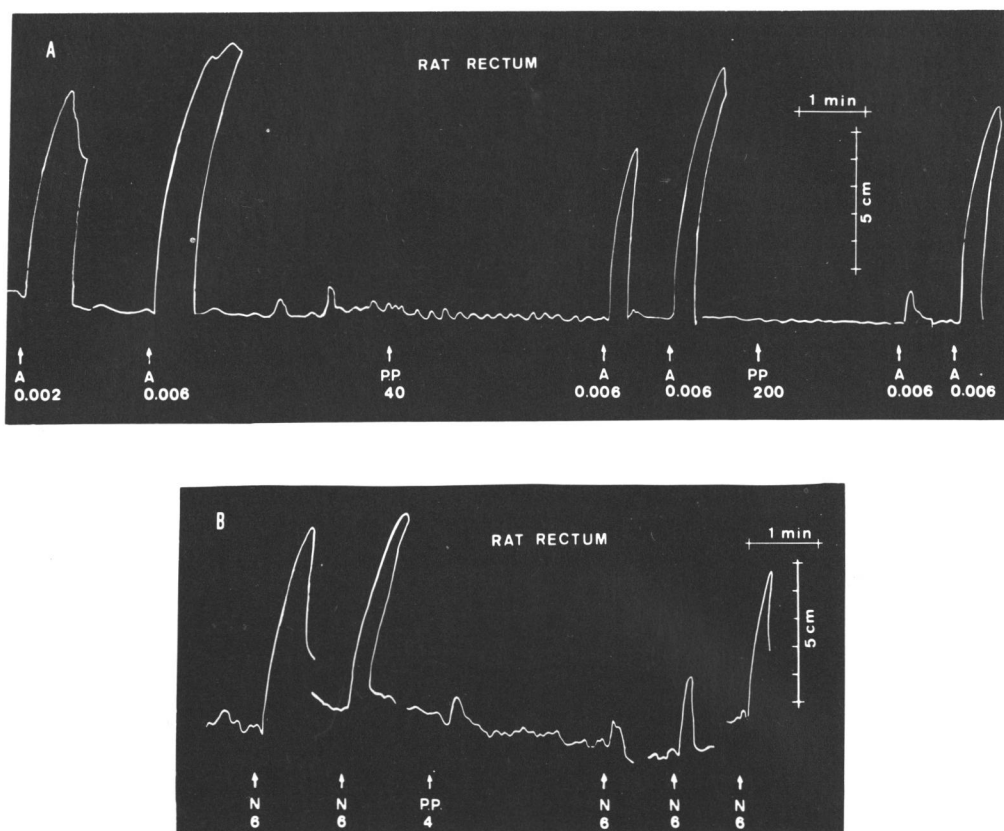


Fig. 2 Effects of phenolphthalein on responses of rat rectum to acetylcholine (panel A) and nicotine (panel B). A: acetylcholine. Details are the same as shown in Fig. 1.

3.2 縦走筋および輪状筋標本における phenolphthalein の作用

Brownlee and Harry⁷⁾によると、モルモット回腸の輪状筋標本では、nicotine など腸管神経叢に作用する薬物に対する反応が、縦走筋標本に比べて低いとされている。しかし、Fig. 3, 4 に示すように、ラット直腸標本で得られた用量反応曲線について、acetylcholine および nicotine の作用を縦走筋と輪状筋標本とで比較してみると、いずれの薬物の作用も両標本間で全く差が認められなかった。一方、phenolphthalein 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の存在下では、輪状筋標本に比して縦走筋標本での acetylcholine の作用が著しく抑制され、最大収縮の 50% 減少を認めた。また nicotine の作用も、phenolphthalein 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の存在下で、縦走筋標本では極めて強く抑制され、収縮がほぼ最大になる nicotine 濃度 (150 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では、抑制は 80% にも達した (Fig. 4)。しかし、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の phenolphthalein では nicotine による収縮を全く抑制しなかった。

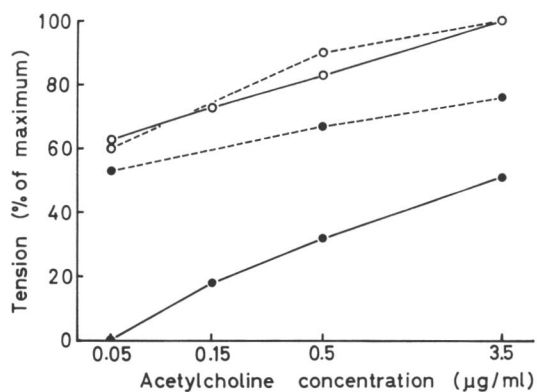


Fig. 3 Effects of phenolphthalein (500 $\mu\text{g}/\text{ml}$) on dose-response curves for acetylcholine from longitudinal and circular muscle strips of rat rectum. Solid lines: longitudinal muscle strip, broken lines: circular muscle strip, open circles: no phenolphthalein, filled circles: phenolphthalein.

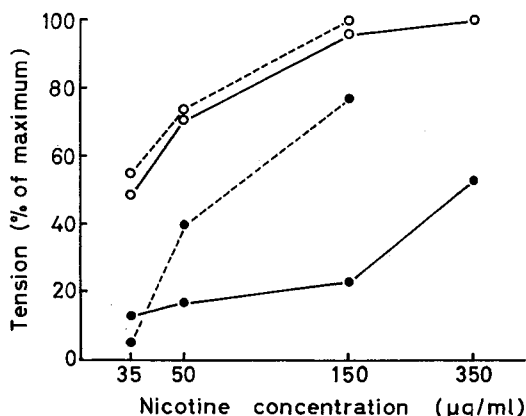


Fig. 4 Effects of phenolphthalein ($10 \mu\text{g/ml}$) on dose-response curves for nicotine from longitudinal and circular muscle strips of rat rectum. Symbols used here are the same as shown in Fig. 3.

縦走筋および輪状筋標本における薬物への反応性が、種差により異なるかどうかを知る目的で、モルモット回腸の両標本について、acetylcholine の作用を検討した。Fig. 5 に示すように、acetylcholine に対して輪状筋標本は、やや反応性が低かった。また phenolphthalein $500 \mu\text{g/ml}$ による収縮の抑制は、輪状筋標本では全く認められなかった。

3.3 冷蔵した腸管標本における phenolphthalein の作用

モルモットの摘出回腸を用いて、acetylcholine およ

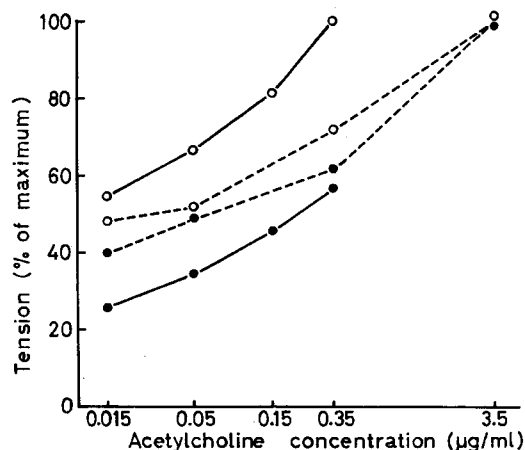


Fig. 5 Effects of phenolphthalein ($500 \mu\text{g/ml}$) on dose-response curves for acetylcholine from longitudinal and circular muscle strips of guinea-pig ileum. Symbols used here are the same as shown in Fig. 3.

び serotonin に対する反応性、ならびに phenolphthalein による収縮抑制作用について、新鮮標本と冷蔵標本との間で比較した。

まず新鮮標本において、phenolphthalein は、acetylcholine による収縮を濃度依存性に抑制した (Fig. 6). 抑制を起こす phenolphthalein の濃度は、ラットの直腸標本 (Fig. 2A) の場合に比して約 $1/25$ に相当した。

腸管を冷蔵したことにより、acetylcholine の用量反応曲線はやや左方に移動したが、serotonin については、ほとんど新鮮標本との間に差が認められなかった。

Phenolphthalein $7.8 \mu\text{g/ml}$ の存在下で、acetylcholine による収縮は、冷蔵、新鮮両標本においてはほぼ等しく抑制され、最大収縮の 30% 減少が認められた (Fig. 7). 他方、serotonin による収縮は、同濃度の phenolphthalein によって、新鮮標本では強く抑制された (最大収縮の 70% 減少) のに対して、冷蔵標本では抑制は比較的軽度であり、殊に低濃度の範囲の serotonin ($0.25-1.0 \mu\text{g/ml}$) の作用は、phenolphthalein によってほとんど影響を受けなかった (Fig. 8). また、nicotine には冷蔵標本が全く反応しないため、用量反応曲線を新鮮標本との間で比較することが出来なかった。

3.4 経壁電気刺激によるモルモット回腸の収縮に対する phenolphthalein の作用

腸壁内在神経叢に加えられた電気刺激によって生ずるモルモット回腸の収縮に対して、phenolphthalein の抑制作用を検討した。本実験の刺激条件でおこる収縮は、 $50 \mu\text{g/ml}$ の hexamethonium により約 25% 抑制された。Fig. 9 に示すように、phenolphthalein の濃度

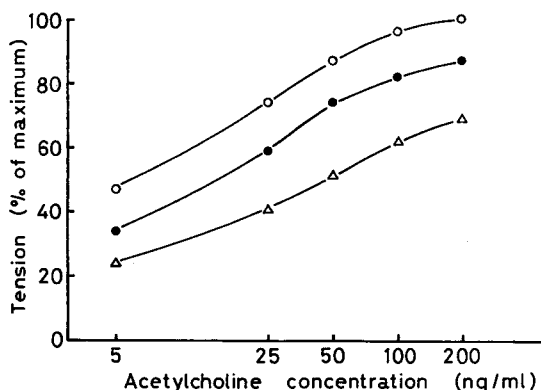


Fig. 6 Inhibitory effect of phenolphthalein on the response of isolated guinea-pig ileum to acetylcholine. Open circles: control, filled circles: phenolphthalein $3.9 \mu\text{g/ml}$, open triangles: phenolphthalein $7.8 \mu\text{g/ml}$.

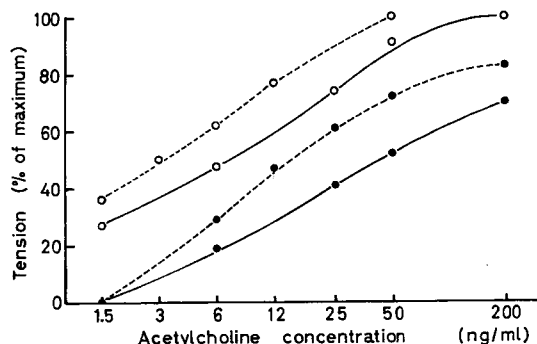


Fig. 7 Effects of phenolphthalein ($7.8 \mu\text{g/ml}$) on dose-response curves for acetylcholine in fresh and cold-stored guinea-pig ileum. In preparing the cold-stored ileum preparation, the tissue was kept in Tyrode solution at 4°C for 72 hours without additional oxygen. The cold-stored ileum was immersed in Tyrode solution at 37°C for 60 min prior to the addition of drugs. Solid lines: fresh ileum, broken lines: cold-stored ileum, open circles: control, filled circles: phenolphthalein.

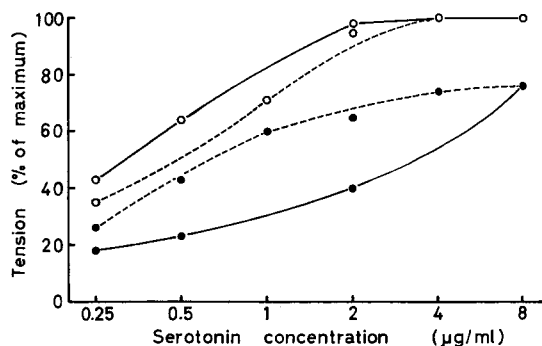


Fig. 8 Effects of phenolphthalein ($7.8 \mu\text{g/ml}$) on dose-response curves for serotonin in fresh and cold-stored guinea-pig ileum. Details are the same as shown in Fig. 7.

が $3.9 \mu\text{g/ml}$ から収縮の抑制が始まり、濃度依存性に抑制は強くなり、 $125 \mu\text{g/ml}$ では90%抑制に達した。電気刺激による収縮と、薬物による収縮とを同一標本を用いて phenolphthalein 添加の前後で測定し、抑制の程度を(薬物による収縮)/(電気刺激による収縮)の比で表わした(Table 1)。Acetylcholine, histamine, nicotine それぞれについてこの比をみると、phenolphthalein 添加前では、ほぼ等しい値を示しているのに対して、添加すると nicotine についての値が著しく低下した。

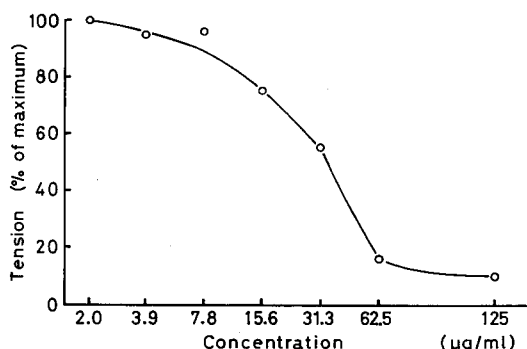


Fig. 9 Inhibitory effect of phenolphthalein on the contraction of isolated guinea-pig ileum which was stimulated by electrical transmural stimulation. The electrical stimulation was given to the intestine through coaxial electrodes (30 V, 10 msec, 6 Hz). Abscissa: concentration of phenolphthalein. Ordinate: per cent of the maximal contractile force which was obtained in the absence of phenolphthalein. Contractions were measured before and 3 min after the administration of phenolphthalein.

Table 1 Contraction ratio between drug stimulation and electrical stimulation. Each drug was used in the concentration required to evoke an equivalent contraction to the electrical stimulation-induced contraction.

Drugs	$\mu\text{g/ml}$	Phenolphthalein		
		Before addition	Addition $3.9 \mu\text{g/ml}$	After washing
Acetylcholine	0.025	1.26	1.12	1.18
Histamine	0.5	1.21	1.07	1.21
Nicotine	3.5	1.21	0.47	1.12

Contraction ratio (Drug stimulation/Electrical stimulation)

4 考 按

Miller and Lewis⁹⁾ は、腸管平滑筋を収縮させる薬物を3群に分類し、(i)腸壁内在神経叢を刺激するもの(nicotine)、(ii)平滑筋の受容体に働くもの(acetylcholine, histamine)、(iii)上記の(i)(ii)の作用をあわせ有するもの(serotonin)とした。ラット摘出腸管を用いた我々の実験(Fig. 1, 2, 3, 4)で、nicotineによる収縮を抑制する phenolphthalein の濃度は、acetylcholine の場合と比べておよそ $1/25 \sim 1/50$ であった。こ

のことは、恐らくこの瀉下薬が腸管の神経叢に対して抑制的に働いていることを示唆するものと考えられる。この仮定は、長時間冷蔵した腸管について得られたところの, acetylcholine と serotonin による用量反応曲線の比較からも裏付けられる (Fig. 7, 8)。腸管の神経叢の機能は、24 時間の冷蔵によって消失する¹⁰⁾が、acetylcholine や histamine による収縮は、冷蔵 3 日間以内であれば、減弱したとしても僅かである¹¹⁾といわれている。Nicotine に対する反応性を完全に失った冷蔵標本において、serotonin による収縮に対する phenolphthalein の抑制効果が、新鮮標本よりも現われにくくなっていることは、この瀉下薬の作用点が神経叢にあることを示している⁹⁾と考えられる。

しかしながら、収縮を抑制する phenolphthalein の濃度の点からいえば、モルモットの摘出回腸では、ラット腸管標本と異なり、phenolphthalein ははるかに低い濃度 ($3.9 \mu\text{g/ml}$) で acetylcholine の作用を抑える (Fig. 6) と共に、神経叢を選択的に刺激する経壁電気刺激⁹⁾による収縮も、同じ濃度で抑制している (Fig. 9)。もし Miller and Lewis の分類⁹⁾を前提にして考えるならば、phenolphthalein には非特異的な収縮抑制作用もあると考えざるを得ない。電気刺激による収縮を抑える phenolphthalein の作用を、同一標本で nicotine など収縮薬の作用の抑制の程度と比べてみると、明らかに phenolphthalein は、モルモット回腸においても nicotine の作用を選択的に抑制している (Table 1)。摘出ラット直腸の筋層への ^{14}C -nicotine の取り込みや分布が、phenolphthalein によって、少なくとも抑制を受けないこと¹²⁾から、恐らく nicotine の神経叢への到達が phenolphthalein で妨げられているとは考えにくい。また phenolphthalein によって抑制される経壁電気刺激での収縮は、physostigmine の添加によって回復すること (大鹿: 未発表) も、神経叢に対する phenolphthalein の作用についての著者らの仮定を支持するものである。

神経叢を刺激して収縮をおこす薬物に対しては、縦走筋標本の方が輪状筋標本より敏感である⁷⁾と考えられている。ラット直腸の縦走筋および輪状筋標本の間で、収縮薬の作用に対する phenolphthalein の抑制効果に差が認められた (Fig. 3, 4, 5) のも、そのためと思われる。ただし、モルモット回腸の場合⁷⁾と異なり、ラット直腸では、縦走筋と輪状筋標本の間で、収縮薬の有効濃度に差が認められず、かつその濃度も高い。しかし、Fig. 5 に示したように、著者らの実験でも、モルモット回腸で用いた acetylcholine 濃度は、以前報告さ

れた⁷⁾値と大差がない。したがって、モルモット回腸とラット直腸との間にみられた薬物への反応性の差は、種差や腸管の摘出部位の違いに基いている^{13,14)}と考えられる。

瀉下薬の作用機序に関して、腸管運動を刺激するよりはむしろ運動を抑制し、電解質や水の吸収抑制により瀉下作用を発現させるとの報告^{15,16)}が近年なされている。phenolphthalein の瀉下作用についても、腸管運動の抑制⁴⁾と、水や電解質の腸管腔内での増加⁵⁾という 2 つの現象が、同時に起こっているものと考えられる。これらの現象が、共通の機序によって生じている可能性として、prostaglandin E_1 の合成と放出の促進^{17,18)}ならびに cyclic AMP レベルの上昇^{19,20)}が挙げられようが、現在のところ、phenolphthalein の瀉下作用の発現において、 PGE_1 や cyclic AMP の関与についての確証を欠いている^{5,21)}以上、むしろ別々の機序によって引き起こされていると考えるべきであろう。

我々の今回の実験結果は、phenolphthalein による腸管運動の低下が、腸壁内在神経叢の機能を抑制することによって生ずる可能性を示唆しており、我々が先に報告した phenolphthalein による消化管内容の移動の遅延⁴⁾を説明する成績と考えられる。

5 結 論

ラットおよびモルモットの摘出腸管を用いて、その収縮を抑制する phenolphthalein の作用機序を検討し、以下の結果を得た。

1) Acetylcholine, histamine, nicotine のラット腸管の収縮作用のうち、phenolphthalein は nicotine の作用に対して最も強い抑制を示した。

2) Phenolphthalein は、ラット直腸の縦走筋標本において、輪状筋標本におけるよりも強く acetylcholine, nicotine の作用を抑えた。

3) モルモット回腸における phenolphthalein による serotonin の収縮作用の抑制は、冷蔵標本 (4°C , 72 時間) に比べて新鮮標本で顕著に認められた。

4) 経壁電気刺激によるモルモット回腸の収縮は、phenolphthalein の濃度が $3.9 \mu\text{g/ml}$ から抑制され、 $125 \mu\text{g/ml}$ ではほぼ 90% 抑制された。

以上の結果は、先に報告⁴⁾した phenolphthalein による消化管内容の移動の遅延が、一部は腸壁内在神経叢の機能の抑制による消化管運動の減少に基づいていることを示唆していると考えられる。

References

1. Fingle, E.: Laxatives and cathartics, In: Gilman, A. G., Goodman, L. S. and Gilman, A.: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth Ed., 1002-1012, Macmillan, New York (1980).
2. Hitati, S.: Über den Mechanismus der Phenolphthalein-abführung. Tohoku J. Exp. Med. **34**, 38-51 (1938).
3. Willigen, A. M. M. v. d.: Die Abführwirkung des Phenolphthaleins. Pflügers Arch. Ges. Physiol. **186**, 193-199 (1921).
4. 大鹿英世, 水口隆夫, 田中 護: 齧歯類における Phenolphthalein の瀉下作用について. 札幌医誌 **47**, 302-308 (1978).
5. Chignell, C. F.: The effect of phenolphthalein and other purgative drugs on rat intestinal ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) adenosine triphosphatase. Biochem. Pharmacol. **17**, 1207-1212 (1968).
6. Harry, J.: The action of drugs on the circular muscle strip from the guinea-pig isolated ileum. Br. J. Pharmacol. **20**, 399-417 (1963).
7. Brownlee, G. and Harry, J.: Some pharmacological properties of the circular and longitudinal muscle strips from the guinea-pig isolated ileum. Br. J. Pharmacol. **21**, 544-554 (1963).
8. Paton, W. D. M.: The response of the guinea-pig ileum to electrical stimulation by coaxial electrodes. J. Physiol. **127**, 40p-41p (1955).
9. Miller, J. W. and Lewis, J. E.: Drugs affecting smooth muscle, In: Elliott, H. W., Cutting, W. C. and Dreisbach, R. H.: Ann. Rev. Pharmacol. **9**, 147-172 (1969).
10. Chiou, C. Y. and Long, J. P.: Studies of cholinergic inhibition using the guinea-pig ileum. Arch. Int. Pharmacodyn. **182**, 269-278 (1969).
11. Emmelin, N. and Feldberg, W.: The smooth muscle contracting effects of various substances supposed to act on nervous structures in the intestinal wall. J. Physiol. **106**, 482-502 (1947).
12. Hatta, S., Saito, T. and Ohshika, H.: Relaxing action of phenolphthaleins on isolated intestine (II). Jpn. J. Pharmacol. **26**(Suppl.), 63p (1976).
13. Bennett, A.: The pharmacology of isolated gastrointestinal muscle. In: Holton, P.: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. Section 39A, Vol. II, 399-432, Pergamon, New York (1973).
14. Turner, R. A.: Screening Methods in Pharmacology. General methods, 42-59 Academic, New York (1965).
15. Stewart, J. J., Gaginella, T. S., Olsen, W. A. and Bass, P.: Inhibitory actions of laxatives on motility and water and electrolyte transport in the gastrointestinal tract. J. Pharmacol. Exp. Ther. **192**, 458-467 (1975).
16. Garcia-Villar, R., Leng-Peschlow, E. and Ruckebusch, Y.: Effect of anthraquinone derivatives on canine and rat intestinal motility. J. Pharm. Pharmacol. **32**, 323-329 (1980).
17. Beubler, E. and Juan, H.: PGE-mediated laxative effect of diphenolic laxatives. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **305**, 241-246 (1978).
18. Radmanović, B. Ž.: Effect of prostaglandin E_1 on the peristaltic activity of the guinea-pig isolated ileum. Arch. Int. Pharmacodyn. **200**, 396-404 (1972).
19. Pierce, N. F., Carpenter, C. C. Jr., Elliott, H. L. and Greenough, W. B. III.: Effects of prostaglandins, theophylline, and cholera exotoxin upon transmucosal water and electrolyte movement in the canine jejunum. Gastroenterology **60**, 22-32 (1971).
20. Andersson, R., Lundholm, L., Mohme-Lundholm, E. and Nilsson, K.: Role of cyclic AMP and Ca^{++} in metabolic and mechanical events in smooth muscle. In: Greengard, P. and Robison, G. A.: Advances in cyclic nucleotide research. Physiology and pharmacology of cyclic AMP. 213-229 Raven, New York (1972).
21. Sund, R. B. and Hillestad, B.: Diphenolic laxatives and intestinal cAMP: Experiments with oxyphenisatine in the rat *in vivo*. Acta Pharmacol. Toxicol. **42**, 321-322 (1978).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西17丁目

札幌医科大学薬理学講座 大鹿英世